

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problems Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## DialogIP

**Benzodioxanyl-hydroxyethyl-piperidyl-imidazolidone derivs. - having hypotensive activity, and prepd. by reacting a piperidin-4-yl-imidazolidinone with a halo-hydroxyethyl-benzodioxan**

**Patent Assignee:** BOEHRINGER SOHN C H

**Inventors:** HOEFKE W; INGELHEIM W G; LANGBEIN A

**Patent Family**

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Week	Type
DE 2852945	A	19800626				198027	B

**Priority Applications (Number Kind Date):** DE 2852945 A ( 19781207)

**Abstract:**

DE 2852945 A

New benzodioxanyl-hydroxyethyl-piperidyl-imidazolidinone derivs. are cpds. of formula (I) and their acid addn. salts. In (I) R is H, 1-5C alkyl, opt. substd. phenyl or a gp. -CO-R1 in which R1 is 1-4C alkyl or phenyl. (I) are prepd. by reaction of (II) and (III). In the formula Z is -CH-CH2O or -CHOH-CH2Y in which Y is Cl, Br, I, arylsulphonyloxy or alkylsulphonyloxy. The reaction is pref. carried out in the presence of an acid binding agent in an inert organic solvent.

(I) have marked and long-lasting hypotensive activity, and are active after oral admin. The alpha-adrenolytic activity of (I) is less than that of structurally similar known cpds., but the hypotensive effect of (I) is accompanied by an advantageous lowering of heart rate. dosage is 0.5-10

Derwent World Patents Index

© 2001 Derwent Information Ltd. All rights reserved.

Dialog® File Number 351 Accession Number 2528278

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

⑤ Int. Cl. 3 = Int. Cl. 2

Int. Cl. 2:

**C 07 D 405/14**

A 61 K 31/415

A 61 K 31/445

⑯ **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

**DEUTSCHES PATENTAMT**



**DE 28 52 945 A 1**

⑪

# **Offenlegungsschrift 28 52 945**

⑫

Aktenzeichen:

P 28 52 945.5

⑬

Anmeldetag:

7. 12. 78

⑭

Offenlegungstag:

26. 6. 80

⑮

Unionspriorität:

⑯ ⑰ ⑱

⑥

Bezeichnung:

Benzodioxanyl-hydroxyäthylpiperidylimidazolidinone, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende Arzneimittel

⑦

Anmelder:

C.H. Boehringer Sohn, 6507 Ingelheim

⑧

Erfinder:

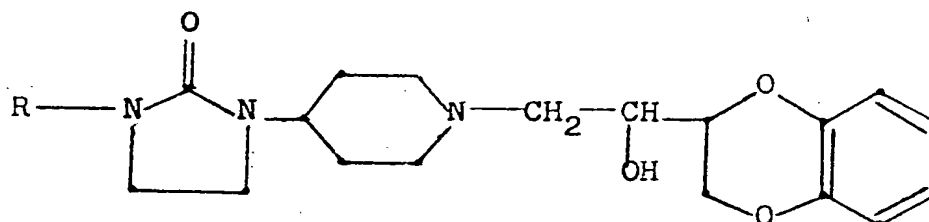
Langbein, Adolf, Dr., 6507 Ingelheim; Walther, Gerhard, Dr., 6530 Bingen; Hoefke, Wolfgang, Dr., 6501 Budenheim; Gaida, Wolfram, Dr., 6507 Ingelheim

**DE 28 52 945 A 1**

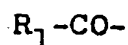
- 10 -

P A T E N T A N S P R Ü C H E :

1. Benzodioxanyl-hydroxyäthylpiperidyl-imidazolidinone der allgemeinen Formel I

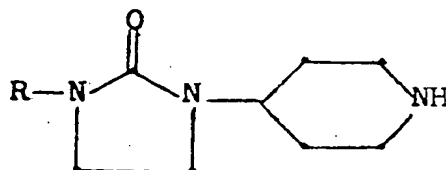


worin R Wasserstoff, Niederalkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Acyl der Teilformel



bedeutet, wobei  $R_1$  Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl darstellt sowie deren Säureadditionssalze.

2. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Piperidylimidazolidinon der allgemeinen Formel II



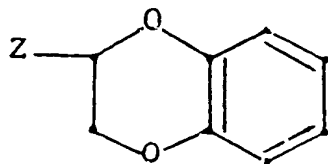
worin R wie oben angegeben definiert ist, mit einem Benzodioxanyl-Derivat der allgemeinen Formel III

030026/0053

ORIGINAL INSPECTED

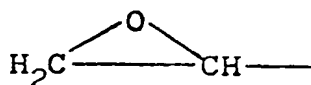
- II -

- 2 -

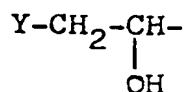


III

umsetzt, worin Z eine Gruppe der Teilformeln



oder



bedeutet,

wobei Y ein Chlor-, Brom- oder Jodatome oder eine Arylsulfonyloxy- oder Alkylsulfonyloxygruppe darstellt, und gegebenenfalls die erhaltene Verbindung in ein Säureadditionssalze überführt.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung in Gegenwart eines säurebindenden Mittels durchführt.
4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß man als säurebindende Mittel Triäthylamin, Dicyclohexylamin, Alkalicarbonat, Alkalihydrogencarbonat oder Calciumoxid verwendet.
5. Verfahren nach Anspruch 2 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man in Gegenwart eines inerten organischen Lösungsmittels durchführt.

030026/0053

- 12 -  
- 3 -

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß man als Lösungsmittel Chloroform, Nitromethan, niedrige aliphatische Alkohole, aliphatische oder cycloaliphatische Äther, aromatische Kohlenwasserstoffe oder Dimethylformamid verwendet.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung bei Temperaturen von 50 bis 150, vorzugsweise 100°C, durchführt.
8. Pharmazeutische Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine oder mehrere Verbindungen nach Anspruch 1 neben üblichen Hilfs- und Trägerstoffen enthalten.
9. Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß man eine oder mehrere Verbindungen nach Anspruch 1 mit galenischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen zu pharmazeutischen Anwendungsformen verarbeitet.
10. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1 bei der Bekämpfung der Hypertonie.

030026/0053



Case 1/628  
Dr. Cr/Is

-4-

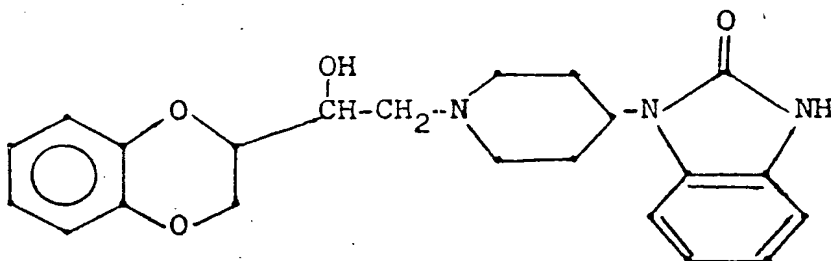
C.H. BOEHRINGER SOHN, INGELHEIM AM RHEIN  
=====

Benzodioxanyl-hydroxyäthylpiperidyl-imidazolidinone, Verfahren  
zu ihrer Herstellung und diese enthaltende Arzneimittel

030026/0053

- 2 -  
- 5 -

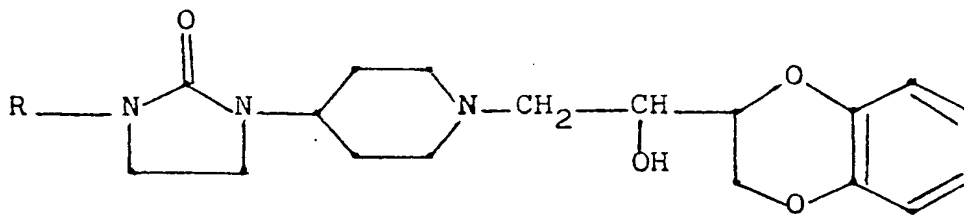
In der DE-OS 2 400 094 sind Benzodioxanyl-hydroxyäthylpiperidyl-benzimidazolidinone beschrieben, die wertvolle therapeutische Eigenschaften besitzen. Nach Arch. int. pharmacodyn. Ther. 215 (1975) 104 - 118 ist insbesondere das 1-{1-[2-(1,4-Benzodioxan-2-yl)-2-hydroxyäthyl]-4-piperidyl}-2-benzimidazolinon der Formel



I

als blutdrucksenkender Wirkstoff verwendbar.

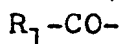
Es wurde nun gefunden, daß durch Abwandlung der oben gezeigten Molekülstruktur Verbindungen geschaffen werden können, die in ihren pharmakologischen Eigenschaften den vorbekannten Derivaten überlegen sind. Gegenstand der Erfindung sind daher neue Benzodioxanyl-hydroxyäthylpiperidyl-imidazolidinone der allgemeinen Formel



I

und ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze.

In der Formel I bedeutet R Wasserstoff, Niederalkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Acyl der Teilformel

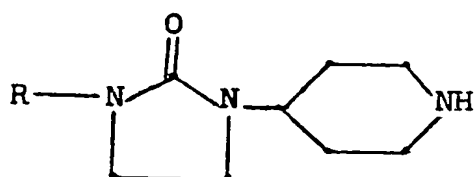


03002670053

- 5 -  
- 6 -

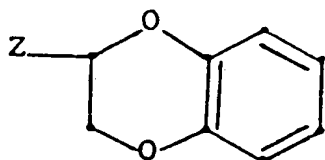
wobei  $R_1$  Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl darstellt.

Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen der Formel I und ihrer Säureadditionssalze. Durch Umsetzung eines Piperidylimidazolidinons der allgemeinen Formel



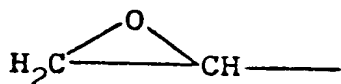
II

worin R wie oben angegeben definiert ist, mit einem Benzodioxanylderivat der allgemeinen Formel

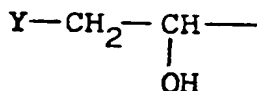


III

worin Z eine Gruppe der Teilformeln



oder



bedeutet,

030026/0053

- 4 -

- 5 -

wobei Y ein Chlor-, Brom- oder Jodatome oder eine Arylsulfonyloxy- oder Alkylsulfonyloxygruppe darstellt.

Man verwendet die berechnete Menge des Alkylierungsmittels der Formel III und arbeitet zweckmäßig in Gegenwart eines säurebindenden Stoffes wie Triäthylamin, Dicyclohexylamin, Natriumcarbonat, Calciumcarbonat, Calciumoxyd oder vorzugsweise Natrium- oder Kaliumhydrogencarbonat. Obwohl man auf Lösungsmittel verzichten kann, ist die Durchführung in inerten Lösungsmitteln, wie Chloroform, Nitromethan, niederen aliphatischen Alkoholen, z.B. Äthanol, aliphatischen oder cycloaliphatischen Äthern, z.B. Tetrahydrofuran, aromatischen Kohlenwasserstoffen, z.B. Toluol oder Dimethylformamid zweckmäßiger. Die Reaktionstemperatur ist in weiten Grenzen variabel. Zweckmäßig sind Temperaturen zwischen 50 und 150°C vorzugsweise 100°C. Die Zugabe von katalytischen bis zu molaren Mengen Kaliumjodid oder Natriumjodid erweist sich als günstig.

Die erhaltenen Reaktionsprodukte werden aus den Reaktionsansätzen mit Hilfe bekannter Methoden isoliert. Gegebenenfalls können die so erhaltenen Rohprodukte noch unter Anwendung besonderer Verfahren z.B. durch Säulenchromatographie gereinigt werden, ehe man sie in Form der Basen oder geeigneter Säureadditionsverbindungen kristallisiert.

Für die Herstellung der Säureadditionssalze kommen solche Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern, z.B. Mineralsäuren, wie Halogenwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Orthophosphorsäure, Oxalsäure oder organische Carbonsäuren, wie Oxalsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Propionsäure, Buttersäure, Essigsäure, Salicylsäure, Bernsteinsäure oder Sulfonsäuren, wie Methansulfonsäure, Toluolsulfonsäure oder Phosphonsäuren, wie Äthansulfonsäure und dergleichen.

Die für das Herstellungsverfahren eingesetzten Piperidylimidazo-

030026/0053

-8-  
-8-

lidinone der allgemeinen Formel II sind in den deutschen Offenlegungsschriften DE-OS 2 701 794 und 2 341 229 beschrieben. Die Benzodioxanyl-Ausgangsverbindungen sind aus J. Med. Chem. 13, (1970) 169 bekannt.

Da der Benzodioxanyl-hydroxyäthyl-Rest der Verbindungen der Formel I zwei chirale Zentren enthält, treten die Verbindungen als Diastereomere auf, die durch Kristallisation aus geeigneten Lösungsmitteln gewonnen werden können. Die Erfindung umfaßt sowohl die Diastereomeren als auch die Racemate und die dazugehörigen optisch aktiven Formen. Die Verbindungen der Formel I und deren Säureadditionssalze zeigen im Tierversuch an der Ratte eine ausgeprägte und langanhaltende blutdrucksenkende Wirkung, wobei die gute orale Wirksamkeit auffällt. Im Vergleich zu strukturähnlichen bekannten Derivaten ist die  $\alpha$ -adrenolytische Wirkung geringer ausgeprägt. Die blutdrucksenkende Wirkung wird von einer herzfrequenzsenkenden Wirkung (Bradycardie) begleitet, was als günstig zu beurteilen ist.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I können enteral oder parenteral angewandt werden. Die Dosierung bei oraler Verabreichung liegt bei 0,5 bis 10, vorzugsweise 1 bis 5 mg.

Die erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen können allein oder in Kombination mit anderen erfindungsgemäßen Wirkstoffen zur Anwendung gelangen. Geeignete Anwendungsformen sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen, Säfte, Emulsionen oder dispersible Pulver. Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchzucker, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk und/oder Mitteln zur Erzielung eines Depoteffektes, wie Carboxypolymethylen, Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat oder Polyvinylacetat erhalten werden.

030026/0053

- 8 -  
- 9 -

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung in nicht beschränkender Weise:

#### A. Herstellungsbeispiele

##### Beispiel 1

1-{1-[2-(1,4-Benzodioxanyl-2)-2-hydroxyäthyl]-4-piperidyl}-imidazolidin-2-on

1,7 g (10 mMol) Piperidylimidazolidinon

3,0 g (11 mMol) 2-(2-Benzodioxanyl)-2-hydroxyäthylbromid und

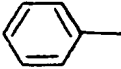
1,8 g (20 mMol)  $\text{NaHCO}_3$  wurden in 50 ml Dimethylformamid 2 Stunden bei 100°C gerührt. Anschließend wurde bei 70°C am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand in 250 ml Methylenchlorid gelöst und 3 mal mit je 250 ml Wasser kräftig geschüttelt. Nach dem Abtrennen und Trocknen über Natriumsulfat wurde die organische Phase eingengt. Der Rückstand wurde in Äthanol gelöst, mit einer äquivalenten Menge äthanolischer Salzsäure versetzt und mit Äther solange, bis die Trübung gerade verschwand. Es kristallisierte das Hydrochlorid obiger Verbindung. Dieses wurde abgesaugt und aus Isopropanol nochmals umkristallisiert. Man erhielt auf diese Weise 3 g entsprechend 78,1 % der Theorie mit einem Schmelzpunkt von 227 - 229°C.

Auf diese Weise wurden die in der Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen hergestellt.

030026/0053

- 10 -

Tabelle 1 Verbindungen der allgemeinen Formel I als Hydrochloride

Beispiel Nr.	R	Ausbeute (% der Theorie)	Fp.: (°C)
2	CH <sub>3</sub> -	51,5	237
3	 (Base)	66	162-165
4	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	57,8	229-230
5	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	65	220-223
6	H <sub>3</sub> C-CO-	53	252-253
7	H <sub>5</sub> C <sub>2</sub> -CO-	71	258-260
8	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CO-(Base)	44	(als Schaum getrocknet)

030026/0053

- 8 -  
- M -

## B Anwendungsbeispiele

### a) Dragées

1 Dragéekern enthält:

Wirkstoff gemäß vorliegender Erfindung	2,0 mg
Milchzucker	28,5 mg
Maisstärke	17,0 mg
Gelatine	2,0 mg
Magnesiumstearat	0,5 mg
	<hr/>
	50,0 mg

### Herstellung:

Die Mischung der Wirksubstanz mit Milchzucker und Maisstärke wird mit einer 10%igen wässrigen Gelatinelösung durch ein Sieb mit 1 mm Maschenweite granuliert, bei 40°C getrocknet und nochmals durch ein Sieb getrieben. Das so erhaltene Granulat wird mit Magnesiumstearat gemischt und verpreßt. Die so erhaltenen Kerne werden in üblicher Weise mit einer Hülle überzogen, die mit Hilfe einer wässrigen Suspension von Zucker, Titandioxyd, Talkum und Gummi arabicum aufgebracht wird. Die fertigen Dragées werden mit Bienenwachs poliert.

Dragée-Endgewicht: 100 mg.

### b) Tabletten

Wirkstoff gemäß vorliegender Erfindung	2,0 mg
Milchzucker	55,0 mg
Maisstärke	38,0 mg
lösliche Stärke	4,0 mg
Magnesiumstearat	1,0 mg
	<hr/>
	100,0 mg

### Herstellung:

Wirkstoff und Magnesiumstearat werden mit einer wässrigen Lösung der löslichen Stärke granuliert, das Granulat getrocknet und innig mit Milchzucker und Maisstärke vermischt. Das Gemisch wird sodann zu Tabletten von 100 mg Gewicht verpreßt, die 2 mg

030026/0053



- 8 -

- 12 -

Wirkstoff enthalten.

c) Suppositorien

1 Zäpfchen enthält:

Wirkstoff gemäß vorliegender Erfindung

1,0 mg

Zäpfchenmasse

1699,0 mg

Herstellung:

Die feingepulverte Substanz wird mit Hilfe eines Eintauch-Homogenisators in die geschmolzene und auf 40°C abgekühlte Zäpfchenmasse eingerührt. Die Masse wird bei 35°C in leicht vorgekühlte Formen gegossen.

d) Ampullen

Wirkstoff gemäß vorliegender Erfindung

2,0 mg

Natriumchlorid

18,0 mg

destilliertes Wasser

ad

2,0 ml

Herstellung:

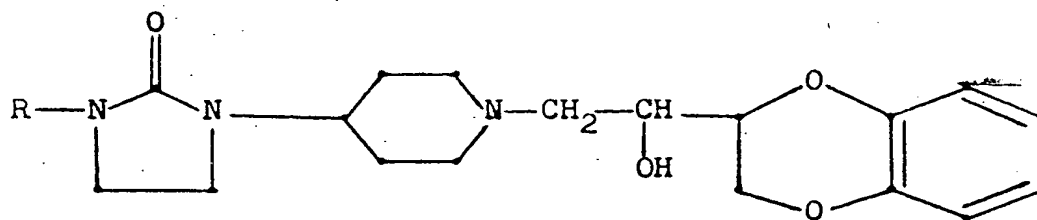
Wirkstoff und Natriumchlorid werden in Wasser gelöst, die Lösung frei von suspendierten Partikeln filtriert und in 2 ccm-Ampullen unter aseptischen Bedingungen abgefüllt. Zuletzt werden die Ampullen sterilisiert und verschlossen. Jede Ampulle enthält 2 mg Wirkstoff.

030026/0053

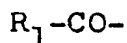
- 13 -  
- 13 -

# ZUSAMMENFASSUNG:

Die Erfindung betrifft neue Benzodioxanyl-hydroxyäthylpiperidyl-imidazolidinone der allgemeinen Formel



worin R Wasserstoff, Niederalkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Acyl der Teilformel



bedeutet, wobei  $R_1$  Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl darstellt sowie deren Säureadditionssalze.

Die Verbindungen werden durch Umsetzung eines Piperidyl-imidazolidinons mit Benzodioxanyl-Derivaten hergestellt und sind als Antihypertonika therapeutisch verwendbar.

ORIGINAL INSPECTED

030026/0053